

## **ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ И ПЕРЕХВАТЧИКОВ ГИПОГАЛОИДНЫХ КИСЛОТ НА АКТИВАЦИЮ НЕЙТРОФИЛОВ ЛИПОПРОТЕИНАМИ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, МОДИФИЦИРОВАННЫМИ В УСЛОВИЯХ, МОДЕЛИРУЮЩИХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ/ГАЛОГЕНИРУЮЩИЙ СТРЕСС**

Иванов В.А.<sup>1</sup>, Михальчик Е.В.<sup>1</sup>, Горудко И.В.<sup>2</sup>, Григорьева Д.В.<sup>2</sup>,  
Соколов А.В.<sup>1,3</sup>, Костевич В.А.<sup>1,3</sup>, Мацкевич В.А.<sup>1</sup>, Панасенко О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

В организме человека присутствуют ферменты семейства гемсодержащих пероксидаз молокапитающих (донор:  $H_2O_2$ -оксидоредуктазы, КФ 1.11.1.7), к которым принадлежит и миелопероксидаза (МПО). МПО секретируется в результате активации и дегрануляции нейтрофилов в очаге воспаления во внеклеточное пространство и катализирует реакции образования активных форм галогенов (АФГ:  $HOCl$ ,  $HOBr$  и др.) – сильных окислителей и галогенирующих агентов. С одной стороны, благодаря этой способности МПО осуществляет антимикробную функцию, с другой – участвует в повреждении клеток и тканей организма-хозяина, что приводит к развитию окислительного/галогенирующего стресса [1]. Одной из мишеней АФГ являются липопroteины низкой плотности (ЛНП) крови, модификация которых в условиях окислительного/галогенирующего стресса придает им атерогенные свойства, что способствует накоплению холестерина в субэндотелиальных клетках и развитию ранних стадий атеросклероза [2]. В то же время, в организме имеются анти-галогенирующие агенты, препятствующие секреции пероксидаз во внеклеточное пространство, снижающие их галогенирующую активность и перехватывающие АФГ. От того, насколько сбалансирована работа про- и анти-галогенирующих систем, зависит судьба возникновения окислительного/галогенирующего стресса, течения воспалительного процесса и развития атеросклероза. Целью данной работы было выяснить, как соединения, обладающие антиокислительными свойствами и способностью перехватывать АФГ (церулоплазмин (ЦП), альбумин сыворотки крови человека (ЧСА), глутатион, таурин, цистеин, метионин), влияют на активацию нейтрофилов ЛНП, модифицированными в условиях, моделирующих окислительный/галогенирующий стресс (м-ЛНП).

Условия возникновения стресса моделировали путем воздействия на ЛНП  $HOCl$  в мольном соотношении 1:100 (30 мин при 37°C). Активацию изолированных из донорской крови нейтрофилов регистрировали 1) ме-

тодом люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) в ответ на добавление ЛНП или м-ЛНП и последующее добавление активатора – форбол-12-миристат-13-ацетата (ФМА) [3]; 2) по продукции  $\text{H}_2\text{O}_2$  флуоресцентным методом с использованием скополетина в качестве субстрата пероксидазной реакции [4].

Показано, что м-ЛНП увеличивают по сравнению с нативными ЛНП скорость продукции нейтрофилами  $\text{H}_2\text{O}_2$  в ~1,5 раза. Это сопровождается увеличением ХЛ нейтрофилов, особенно в ответ на последующее после м-ЛНП добавление ФМА (в ~2,7 раза), что может свидетельствовать о праймирующем эффекте м-ЛНП в отношении окислительного взрыва нейтрофилов. Эффективные перехватчики НОСl: метионин (100 мкМ) и таурин (1 мМ), а также ЧСА (500 мкг/мл) и природный ингибитор МПО – ЦП (300 мкг/мл) снижали продукцию  $\text{H}_2\text{O}_2$  нейтрофилами, стимулированными м-ЛНП на 37, 32, 63 и 41%, соответственно. В то же время, цистеин (33 мкМ), метионин (1,3 мМ), таурин (2,4 мМ), ЧСА (100 мкг/мл) и ЦП (360 мкг/мл) снижали ХЛ нейтрофилов, праймированных м-ЛНП, в ответ на ФМА на 57, 36, 12, 42 и 38%, соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что природные антиоксиданты и перехватчики гипогалоидных кислот препятствуют активации нейтрофилов в ответ на м-ЛНП, снижая тем самым вероятность возникновения окислительного/галогенирующего стресса.

*Работа поддержана РФФИ, гранты: №14-04-00807 и 14-04-90007.*

#### Литература:

1. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. *Успехи биол. химии*. 2013. Т. 53. С. 195–244 (<http://www.inbi.ras.ru/ubkh/53/Panasenko.pdf>).
2. Sokolov A.V., Kostevich V.A., Runova O.L., Gorudko I.V., Vasilyev V.B., Cherenkevich S.N., Panasenko O.M. *Chem. Phys. Lipids*. 2014. V. 180. P. 72–80.
3. Михальчик Е.В., Смолина Н.В., Астамирова Т.С., Горудко И.В., Григорьева Д.В., Иванов В.А., Соколов А.В., Костевич В.А., Черенкевич С.Н., Панасенко О.М. *Биофизика*. 2013. Т. 58. С. 681–689.
4. Timoshenko A.V., Kayser K., Gabius H.J. *Methods Mol. Med*. 1998. V. 9. P. 441–451.